

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**LEVETİRASETAM KULLANIMININ OTONOM SİNİR
SİSTEMİ FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kazım EKMEKÇİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yaşar ÖZKUL

**ŞANLIURFA
2010**

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**LEVETİRASETAM KULLANIMININ OTONOM SİNİR
SİSTEMİ FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kazım EKMEKÇİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yaşar ÖZKUL

**ŞANLIURFA
2010**

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimimde bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız ve tez hocam sayın Prof. Dr. M. Yaşar ÖZKUL'a, EMG laboratuvarındaki yardımlarından dolayı EMG teknisyeni Fatih ÖZMODANLI'ya ve desteğini hiç bir zaman esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Halil AY, Dr. Yener TÜMAY, Dr. Yaşar ALTUN, Dr. Yusuf EHİ, Dr. İbrahim ÜNSAL, Dr. Ahmet KÖYLÜOĞLU, Dr. Mehmet KARCI 'ya teşekkür ederim.

Dr. Kazım EKMEKÇİ

İÇİNDEKİLER	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii-iii
TABLolar DİZİNİ	iv
GRAFİKLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Epilepsi	4
2.1.1. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması	5
2.1.2. Epilepsi ve Kardiyovasküler Düzenleme	6
2.1.3. Epilepside Ani Beklenmedik Ölüm ve Otonomik Disfonksiyon	7
2.1.4. Epilepside Tanı	8
2.1.4.1 Elektroensefalografi	8
2.1.4.2. Bilgisayarlı Tomografi ve Magnetik Rezonans Görüntüleme	9
2.1.5. Epilepsi Tedavisi	9
2.1.5.1. Antiepileptik Tedavi	10
2.1.5.2. Bazı Antiepileptik İlaçlar	11
2.1.6. Otonomik Fonksiyonlar Üzerinde İlaç Tedavisinin Etkileri	13
2.2. Otonom Sinir Sistemi	13
2.2.1. Otonomik ve Kardiyovasküler Fonksiyonlar Üzerinde Nöbetlerin Etkileri	15
2.2.2. Otonomik Sinir Sistemini Değerlendirmeye Yarayan Test Yöntemleri	15
2.2.2.1. Noninvaziv testler	16
2.2.2.1.1. Kardiyovasküler testler	16
2.2.2.1.1.1. Valsalva ile kalp hızı değişimi	16
2.2.2.1.1.2. Tilt manevrasıyla kalp hızı değişimi	16
2.2.2.1.1.3. Normal ve derin soluma ile kalp hızı değişimi	17
2.2.4.1.1.4. Ani ayağa kalkmaya kan basıncının verdiği cevap	18

2.2.4.1.1.5. İzometrik egzersiz testleri	19
2.2.4.1.2.Vazomotor fonksiyon testleri	19
2.2.4.1.3.Terleme testleri	19
2.2.4.1.4.Lakrimal gland fonksiyon testi	19
2.2.4.1.5. Pupil fonksiyon testleri	20
2.2.4.2. İnvaziv testler	20
3. MATERYAL VE METOT	21
3.1. Hasta Grubu ve Yöntem	21
3.2. Metot	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	29
6. KAYNAKLAR	34

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun otonomik test parametrelerindeki değişiklikler

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun otonomik test parametreleri

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Hasta ve Kontrol grubunda Normal ve Derin soluma testlerinin ortalamaları

Grafik 2: Hasta ve Kontrol grubunda Valsalva ve Tilt testlerinin ortalamaları

KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik İlaç
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografi
DS	: Derin Solunum
DKBF	: Diastolik Kan Basıncı Farkı
EABÖ	: Epilepsi Hastalarında Ani Beklenmedik Ölüm
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gabaaminobutirik Asit
KMZ	: Karbamazepin
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliği
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
Na	: Sodyum
NS	: Normal Solunuma
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
PSS	: Parasempatik Sinir Sistemi
RRIV	: R-R İnterval Variation
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SKBF	: Sistolik Kan Basıncı Farkı
TLE	: Temporal Lop Epilepsi

ÖZET

LEVETİRASETAM'IN OTONOM SİNİR SİSTEMİ FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Amaç: Monoterapi şeklinde levetirasetam kullanan epilepsi hastaları ile ilaç kullanmayan sağlıklı insanlarda otonom sinir sistemi testlerinin karşılaştırmasını yaparak, levetirasetamın bazı otonomik fonksiyonlar üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çevre hastanelerin nöroloji polikliniklerinden Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniği elektrofizyoloji laboratuvarına gönderilen ve parsiyel epilepsi tanısı almış, levetirasetam kullanan 41 hasta grubu ve sağlıklı ilaç kullanmayan 35 kişiden oluşan toplam 76 kişi çalışmaya dahil edildi. Hasta ve sağlıklı gruplara elektomyo-nörografi cihazı ile kardiyovasküler nabız interval çalışması yapıldı.

Bulgular: Hasta grubu monoterapi şeklinde levetirasetam kullanan 19 bayan ve 22 erkekten oluşmaktaydı. Yaşları 17–45 arasında ve yaş ortalaması $26,07 \pm 7,42$ idi. Kontrol grubu olan sağlıklı bireyler 15 bayan ve 20 erkekten oluşmaktaydı. Yaşları 16–45 yaş arası olup, yaş ortalaması $25,31 \pm 7,35$ idi. Levetirasetam kullanan hastalarımızın kalp hızı değişkenlik değerlerinin (RR-İnterval varyasyonu: $1,51 \pm 0,50$, Valsalva testinde: $1,30 \pm 0,13$, Tilt testinde: $1,19 \pm 0,03$) kontrol grubu kalp hızı değişkenlik değerlerine (RR-İnterval varyasyonu: $1,54 \pm 0,50$, Valsalva testinde: $1,35 \pm 0,14$, Tilt testinde: $1,25 \pm 0,06$) göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma olduğu gözlemlendi. Ayağa kalkma ile postürel kan basıncı değişikliğinin sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi.

Sonuç: Bulgular, levetirasetam tedavisinin kalp hızı ve kan basıncı cevapları üzerinde etkisiz olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Levetirasetam, Otonom sinir sistemi, Kalp hızı değişkenliği, RR interval varyasyon

ABSTRACT

**THE EFFECTS OF LEVETIRACETAM ON AUTONOMIC NERVE
SYSTEM FUNCTIONS**

Aim: The aim of his study was to determine the effects of levetiracetam on some autonomic functions by comparing tests of autonomic nervous system in epileptic patients who use levetiracetam as monotherapy and healthy people who do not use any medication.

Method: Seventy six person was included in this study. Thirty five of them were healthy subjects and do not use any medication, 41 were partial epileptic patients who use levetiracetam. These 41 patients were referred from neurology services of periphery hospitals to electrophysiology laboratory of neurology service of Harran University. Cardiovascular interval pulse study was performed with electromyo-neurography device to healthy and patient groups.

Results: The epileptic group included 19 women and 22 men who use levetiracetam as monotherapy. Mean age of the patients were $26,07 \pm 7,42$ years in the interval of 17-45 years. The control group included 15 women and 20 men. Mean age of the controls were $25,31 \pm 7,35$ years in the interval of 16–45 years. When compared two groups the values of heart rate variability were slightly lower but not significant in patient group than in control group (RR-Interval variation: $1,51 \pm 0,50$ vs. $1,54 \pm 0,50$, at the test of valsalva: $1,30 \pm 0,13$ vs $1,35 \pm 0,14$ at the test of tilt: $1,19 \pm 0,03$ vs. $1,25 \pm 0,06$, respectively). At the standing up position, postural blood pressure changing results were not statistically different.

Conclusion: Results showed that levetiracetam treatment didn't have any effect on speed of heart and blood pressure.

Key Words: Levetiracetam, Autonomic nervous system, Epilepsy, Heart rate variability, RR-Interval variation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmanın amacı monoterapi şeklinde levetirasetam kullanan epilepsi hastaları ile ilaç kullanmayan sağlıklı insanlarda otonom sinir sistemi (OSS) testlerinin karşılaştırmasını yaparak, levetirasetamın bazı otonomik fonksiyonlar üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Epileptik nöbet, kortikal veya subkortikal nöronların anormal istemsiz boşalmaları sonucu klinik olarak bilinç bozukluğu veya kaybı, anormal motor hareketler, davranış, emosyonel, duyuşal bozukluklar veya otonomik fonksiyon bozukluğu ile kendini gösteren bir durumdur. Nöbet bir hastalık olmayıp farklı etkenlere bağılı olarak ortaya çıkan bir durumdur. Epilepsi ile nöbet eş anlamlı değildir. Araştırmalar epileptik aktivitenin temelinde, nöronların iyon geçirgenliklerinde bir sorun olduğunu göstermektedir. Epileptik nöbet, beyinde ani ve paroksizmal olarak ortaya çıkan, anormal elektriksel boşalmaların sonucu olarak görülen geçici nörolojik disfonksiyon dönemidir (1). Epilepsi ise herhangi bir provakatif faktörün eşlik etmediğı iki veya daha fazla sayıda tekrarlayan nöbetlerle karakterize durumdur (2,3).

Epilepsi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık karşılaşılan kronik ve nörolojik problemlerden biri olup, gerek tek başına gerekse diğere hastalıklara eşlik eden bir semptom olarak morbiditeyi, mortaliteyi, iş verimini ve ülke ekonomisini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır (4). Epilepsinin insidansı toplumdan topluma değışmekle beraber, genellikle yüz binde 20–50; prevalansı ise binde 4–10 olarak verilmektedir (6,7). Mortalite genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır (8). Epilepsi hastalarında görülen ölümlerin %7,5-17'si ani beklenmedik ölümler şeklinde karşımıza çıkmaktadır (9). Epilepsi hastalarında ani beklenmedik ölümler (EABÖ) epilepsi hastası olmayanlara göre 40 kat daha fazla gözlenmektedir (10). EABÖ ile OSS'deki bir fonksiyon bozukluğunun ilişkili olduğu (11,12) düşünölmekle beraber bu konu yeterince açıklanamamıştır.

Otonom sinir sisteminin aktivitesindeki değişiklikler ile kardiyak mortalite arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. OSS aktivitesinin göstergeleri olan kalp hızı ve baro refleks duyarlılığın değerlendirilmesinin mortalite açısından prognostik bir öneminin olabileceği düşünölmektedir (13). Bu düşünce ile yapılan araştırmalarda tekrarlayan iktal ve interiktal epileptiform ateşlemelerin, nöbetler arasında OSS fonksiyonlarını değiştirebileceği bildirilmiştir (14).

Otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğunun, plastisite ile ilişkili olabileceği gibi, kullanılan ilaçlarla da ilgili olabileceği düşünölmektedir. Antiepileptik ilaçlar hücre membranı düzeyinde sodyum ve kalsiyum membranını bloke ederek, gabaaminobutirik asit (GABA) ve glutamat transmisyonunun modölyasyonunu sağlayarak ve bilinmeyen bazı mekanizmalarla nöbet etkinliğini engellemektedir. Ancak bu etkileri sadece santral sinir sisteminde (SSS) değil kalp ileti sistemi gibi organizmanın tümünde göstermektedir. Örneğin karbamazepinin (KMZ) OSS sempatik tonusunu (14) ve aritmi riskini (15) arttırdığını bildiren yayınlar mevcuttur. Diğer bir antiepileptik olan fenitoin aynı zamanda antiaritmik özelliklere de sahiptir ve kardiyak sempatik sinirlerin hiperaktivasyonunu deprese ettiği bildirilmiştir (16,17). Bu yüzden epilepsi tedavisinde ilk basamak tanının doğru konması ve ilaçla tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesi çok önemlidir (5). Tedavide asıl amaç nöbetleri tamamen kontrol altına almak ya da nöbetlerin sayısını en aza indirmek, ilaçların yan etkilerini minimalde tutup hastaların yaşam kalitelerini yükseltmektir (19). Yıllarca, hatta hastaların bazılarında yaşam boyu sürececek bir antiepileptik tedavide hastanın tedaviye uyumu, sağlık personelinin sık karşılaştığı ve tedavi başarısını etkileyen bir konudur. Birçok hastalığın aksine kendinde ya da yakınında epilepsi hastalığı bulunanlarda hastalığı saklamak ve utanılacak bir durum olarak algılamak oldukça yaygın bir durumdur. Bütün bunları göz önünde bulundurarak hasta ve yakınları epilepsinin evrensel ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğu konusunda bilgilendirilmelidir (18,20).

Epilepsi tedavisinde kullanılan yerleşmiş antiepileptik ilaçlar dışında son yıllarda yeni kuşak antiepileptik ilaçlarda kullanılmaya başlanmıştır. Biz bu çalışmada yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan biri olan levetirasetamın bilinen etkileri dışında, OSS üzerine olası etkilerinin araştırılmasıyla elde edilen bulguları yorumlayarak, yeni

bilgilere ulaşmayı ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Zira levetirasetamın monoterapide kullanılmaya başlanmasından sonra otonom fonksiyonlar üzerindeki etkileri ile ilgili literatürde herhangi bir bilgiye rastlamadık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

Epileptik nöbet santral sinir sistemindeki bir nöron grubunda, ani olarak meydana gelen anormal elektriksel deşarj ile niteli, geçici bir bozukluktur. Nöbetin klinik bulguları ise bu anormal deşarjın kaynağına ve yayılımına bağılı olarak motor, duysal, otonomik, psişik bulgular seklinde olabileceğı gibi, bilinç bozukluğu ile birlikte olabilir (21). Epilepsi dediğimizde ise bu epileptik nöbetlerin, provoke edilmeden, değışik etiyolojilere bağılı olarak tekrarlaması ile karakterize kronik nörolojik durumu anlarız. Bu tanıma göre tek bir epileptik nöbetin varlığında epilepsiden bahsedilemez (22,23).

Popülasyonun %5 i yaşam boyunca bir kez nöbet geçirmektedir. Epilepsi tanısı için en az iki kez provoke olmamış nöbet geçirilmesi gerekmektedir. Bir kez nöbet geçirenlerin %30-60'ında, iki nöbet geçirenlerin ise %80-99'unda iki yıl içinde nöbet yenilemektedir. Dünyadaki popülasyonun %0,05-1'inde epilepsi gözlenmektedir (24).

Beyinde eksitasyonun temel göstergesi eksitator postsinaptik potansiyel, inhibisyonun temel göstergesi ise inhibitör post sinaptik potansiyellerdir. Epilepsinin temelinde bu fizyolojik değışiklikler yatmaktadır (25). Glutamat en önemli eksitator nörotransmitter, GABA en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Primer jeneralize nöbetlerde GABA'erjik inhibisyon kaybı fasilitator rol oynar. Artmış glutamaterjik eksitasyon da diğer bir potansiyel epileptojenik mekanizma olarak bilinmektedir (26,27). Epileptojenik odak olarak adlandırılan bölgede 'pacemaker' hücreler yer almaktadır. Bu hücreler tam olarak bilinmeyen nedenlerle, artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliğı gösterirler. Epileptik bir nöbet sırasında beyindeki nöronların hipersenkron ve repetitif aktivasyonu söz konusudur (5).

Epilepsi çok sebepli ve çeşitli görüntülerle ortaya çıkan hastalıklar grubu olarak karşımıza çıkmaktadır. Takip edilen hastaların sadece 1/4-1/3'ünde etiyoloji saptanabilmektedir (28). Öyküsünde perinatal hastalık, geçirilmiş beyin ameliyatı, mental reterdasyon, serebral palsi, kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları,

serebrovasküler hastalıklar, beyin tümörleri bulunan hastalarda epilepsi daha sık görülmektedir. Erken çocukluk döneminde genetik durumlar epilepsiye daha çok neden olurken, geç çocukluk ve erişkin döneminde kalıtsal yatkınlık, vasküler hastalıklar, hipokampal skleroz, alkol/ilaç kullanımı ve travma daha sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır (29). Epilepsi multifaktöriyel kalıtım gösterebilmekte ve eğer genetik yatkınlık mevcut ise oluşma ihtimali daha fazla olmaktadır.

Epilepside gözlenen fokal ya da jeneralize nöbetler, beyin korteksinde ya da subkortikal yapılarda belirli bir bölgede veya korteksin genelinde eksitabilitenin artmasına bağlıdır. Bu eksitabilite artışının elektroensefalografiye (EEG) yansımaları keskin dalgalar, dikenler ve diken-dalga kompleksi şeklindedir. Dikenler korteksin yüzeyel tabakalarında büyük bir nöron topluluğunda, senkron olarak meydana gelen paroksizmal deşarjları temsil etmektedir. Yavaş dalgalar ise korteksin derin tabakalarındaki nöronlarda gelişen inhibitör postsinaptik potansiyelleri temsil etmektedir (30).

2.1.1. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

Nöbetler anatomik lokalizasyonlarına göre jeneralize veya parsiyel, etiyolojik nedenlerine göre de idyopatik, semptomatik veya kriptojenik olarak sınıflandırılırlar (31). Klinik semptomatoloji olarak bir anatomik lokalizasyona oturtulamıyorsa veya fokal başlangıcı belirten bulgu yok ise nöbet jeneralize olarak değerlendirilir. Jeneralize nöbetler; Jeneralize konvülsif nöbetler (tonik, klonik veya tonik-klonik olmak üzere), jeneralize nonkonvülsif nöbetler (absans, atipik absans ve atonik) ve myoklonik nöbetler olarak 3 ana grupta toplanırlar (32,33).

Klinik olarak fokal başlangıcı düşündüren bulgular varsa bu nöbetler sekonder jeneralizasyon gösterebilirler bile parsiyel nöbet olarak değerlendirilirler. Nöbetin ilk başlangıç bulgusu olan ve uzun yıllar "aura" olarak tanımlanan devre, anatomik veya fonksiyonel olarak lokalizasyonu belirtmede çok değerlidir. Eğer uyanıklık durumunda değişiklik olmamış ve çevreyle ilgi kesilmemişse nöbet basit parsiyel olarak adlandırılır. Ancak hastanın bilinç durumunda bozulma, nöbet sırasında amnezi veya konfüzyon

oluyorsa bu da kompleks parsiyel nöbet olarak adlandırılır. Nöbetler ortaya çıkış nedenlerine göre incelenmek istenirse, idyopatik, kriptojenik ve semptomatik diye gruplanabilir (31,33).

Semptomatik nöbetler; altta yatan nedeni bilinen veya şüphe edilen bir serebral disfonksiyona veya hastalığa sekonder olan nöbetlerdir. İdyopatik nöbetler; olası bir genetik yatkınlık dışında altta yatan başka nedenin bulunmadığı epilepsilerdir. İdyopatik epilepsiler yaşa bağlı başlangıçları, klinik ve EEG özellikleri ile olası genetik etiyolojilerine göre değerlendirilir. Kriptojenik nöbetler; genetik yatkınlık dışında altta yatan bir neden olduğundan şüphe edilen ancak semptomatik nöbetlerdeki gibi bu nedenin gösterilemediği nöbetlerdir (34)

2.1.2. Epilepsi ve Kardiovasküler Düzenleme

Nöbetlerin OSS'ni etkilemesi sonucu kalp hızı ve ritminde değişiklikler, kan basıncı, solunum ritmi ve paterni, pupiller büyüklük, vasomotor ve sudamotor aktivite, gastrointestinal motilite, sfinkter tonusu ve glandüler sekresyonlarda değişiklikler ortaya çıkmaktadır. İnsanlarda ve hayvanlarda limbik, hipotalamik ve beyin sapı alanlarının elektriksel stimülasyonu benzer otonomik değişiklikler oluşturmaktadır (14). Bu değişiklikler kısa süreli aktivitenin uzun süreli değişikliklere yol açmasıyla oluşmaktadır ve nöronal plastisite ile ilişkilendirilmektedir. İntraselüler sinyal taşıyıcı sistemlerin kısa yüzeysel reseptör aktivasyonu nöronların gen ekspresyonuna yol açmaktadır. Bu da epilepsideki ilerleyici mekanizmayı anlamamıza yardımcı olmaktadır (35). Nöbetleri takiben mRNA aktivasyonu ve protein sentezi olduğunun gösterilmesi de (35,36) bu teoriyi desteklemiştir. Deneysel çalışmalarda nöbet sonrası saatler ve haftalar içinde nöronlarda filizlenme, sinaptik reorganizasyon ve nöron kaybı ve gliosis gösterilmiştir (35). Ancak insanlarda, epilepsinin ilerleyici özelliğinin nöbet tipine, nöbet sıklığına, nöbetin şiddetine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Amigdala, hipotalamus ve entorinal korteksin kardiovasküler OSS'nin düzenlenmesinde rolü olan merkezlerden olduğu bilinmektedir. Aşırı nöronal aktivitenin bu alanlarda oluşturacağı anatomik, fizyolojik, biyokimyasal değişikliklerin otonom disfonksiyona yol açabileceği düşünülmektedir.

Pozitron Emisyon Tomografi çalışmalarında epileptik odak yakınlarında metabolizmanın azaldığının gösterilmesi bu bölgede fonksiyonların değiştiğini doğrulamaktadır (37). Tekrarlayan iktal ve interiktal epileptiform ateşlemenin, interiktal dönemde otonomik fonksiyonları değiştirebileceği bildirilmiştir (12,14).

Temporal lobdan kaynaklanan iktal ve interiktal epileptojenik aktivitenin kardiovasküler düzenlemede rolü olan bölgeleri (amigdala, insular veya orbitofrontal korteks, singular girus ve yolları) etkilediği düşünülmektedir. Cerrahi olarak nöbet odağı olan temporal lobun kaldırılmasının ameliyat öncesi tanımlanan taşiaritmileri ve bradikardik karşı regülasyon riskini azalttığını bildiren çalışma (38) bu kanıyı desteklemektedir.

2.1.3. Epilepside Ani Beklenmedik Ölüm ve Otonomik Disfonksiyon

Epilepsili hastalarda ölüm nedenlerini, epilepsi dışında başka belirlenmiş bir hastalık, status epileptikus, intihar girişimi, bir nöbet sonrası tesadüfen oluşan ölümler ve ani beklenmedik ölümler oluşturmaktadır. Ani beklenmedik ölüm fenomeni, epilepsi dışında başka bir nedenin gösterilemediği ölümleri ifade etmektedir (39,40). Epilepsili kişilerdeki ani, beklenmedik ölümler epilepsideki ölümlerin %10'dan daha fazlasını oluşturmakta olup yıllık insidansının en azından 1/500 ile 1/1000 arasında olduğuna inanılmaktadır (39,41).

Epilepside ani beklenmedik ölümden rol oynadığı varsayılan mekanizmalar, nöbet deşarjları ile uyarılan, OSS yolu ile aktive olan kardiyak aritmi, solunum arresti, nörojenik pulmoner ödem ve asfiksidir (12,41). Ayrıca yapılan çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, genç yaş, erkek cinsiyet, nöbet sıklığı, kronik epilepsi, semptomatik epilepsi, strüktürel beyin lezyonu, posttravmatik epilepsi, erken başlangıçlı epilepsi, mental reterdasyon, stresli yaşam, belirli antiepileptik ilaçlar, politerapi, antiepileptik ilaç tedavisine zayıf uyum, psikotropik ilaç kullanımı, alkol ve uyku gibi çeşitli faktörlerin de EABÖ'nün mekanizmasında rol oynadığına inanılmaktadır (39,41).

2.1.4. Epilepside Tanı

Öykü ve fizik muayene epilepsi tanısının konulmasında en önemli kriterlerdir (43). Vakaların çoğunda öykünün daha önce nöbetleri gören bir tanıktan alınması gerekir. Yanlış tanının en önemli nedeni, nöbetin yetersiz veya hatalı tanımlanmış olmasıdır. Videoya çekilen nöbet çoğu kez tanı koydurur. Ailede nöbet öyküsü detaylı olarak sorgulanmalıdır. Nörokutanöz hastalıklar açısından cilt dikkatle incelenmeli, kromozomal bozukluklarla bağlı olabilecek dismorfik özelliklere dikkat edilmelidir. Bunlara ek olarak yapılan dikkatli bir nörolojik muayene tanının konulmasında oldukça önemlidir (42).

2.1.4.1. Elektroensefalografi

EEG beyindeki geniş bir nöron grubunun elektriksel aktivitesindeki dalgalanmanın kayıtlanması ilkesine dayanmaktadır. Saçlı deriden kayıtlanan potansiyellerin çoğu piramidal hücrelerdeki toplam sinaptik potansiyellerin ekstrasellüler akımlarla ilişkisinin sonucudur. EEG'nin epileptik olgunun değerlendirilmesine başlıca katkılarını 3 ana maddede özetlemek olasıdır:

- Klinik olarak konulmuş olan tanının desteklenmesi ve doğru tanı konmasına yardım
- Nöbet kaydı yapılabilirse veya dolaylı bazı bulgularla nöbet tipi ve buradan hareketle epilepsi sendromunu belirlemesi
- Odağın lokalizasyonu hakkında bilgi verebilmesi

Giderek geliştirilen ve bilgisayarlarla bağlantılı hale getirilen klasik EEG cihazlarının yanı sıra telemetrik incelemeler ve video-EEG bağlantıları ile epilepsi elektrofizyolojisi konusundaki bilgilerimiz giderek artmıştır. Epilepsi cerrahisindeki ilerlemelere paralel olarak invazif ve yarı-invazif yöntemlerle değişik derin/intrakranyal elektrot yerleşimleri ortaya atılmış ve epilepsi cerrahisi yapılan merkezlerde rutin kullanıma girmiştir (44).

2.1.4.2. Bilgisayarlı Tomografi ve Magnetik Rezonans Görüntüleme

Bazı glial tümörler vasküler malformasyonlar, kavernoma, hamartoma, lokalize atrofi ve nöronal migrasyon anomalileri gibi çeşitli yapısal lezyonları göstermede Magnetik Rezonans Görüntülemenin (MRG) Bilgisayarlı Tomografi'den (BT) üstün olduğu saptanmıştır. Buna karşın serebral kalsifikasyonları gösterme açısından BT MRG'ye üstün konumdadır (30). Kompleks parsiyel nöbetlerin etiyojisinde %70–80 civarında görülen mezial temporal sklerozun MRG ile tespitinin mümkün olabildiği ortaya konmuştur (44).

2.1.5. Epilepsi Tedavisi

Tedaviye karar vermedeki kritik nokta, hastanın epilepsi olup olmadığının belirlenmesidir. Teşhis konulduktan sonra, nöbet tipinin ve epileptik sendromun doğru tanımlanması tedavi seçiminde diğer bir kritik noktayı oluşturmaktadır. Çocukluk çağındaki benign epilepsiler dışında epilepsi genellikle kronik olarak devam eden ve tedavi gerektiren bir durumdur. İlk kez nöbet geçiren kişide nörolojik muayene ve EEG normal, ailede epilepsi öyküsü yoksa %75 oranında 2. nöbet geçirmediğinden bu hastalara antiepileptik ilaç (AEİ) önerilmez (42). Tedaviye mümkünse, tek ilaçla ve düşük dozda başlanmalı, nöbetler kontrol altına alınıncaya ya da yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar doz artırılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler bakılmalı ve sonuçlara göre AEİ seçimi yapılmalıdır (45).

2.1.5.1. Antiepileptik Tedavi

İlaç tedavisinde antiepileptik ilaçlar yerleşmiş ve yeni kuşak antiepileptikler olarak ikiye ayrılır. Yerleşmiş antiepileptikler; KMZ, Sodyum (Na) valproat, fenitoin, fenobarbital, klonezapam ve etosüksimid'tir. Yeni kuşak antiepileptikler; vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, okskarbazepin, topiramat, tiagabin, zonisamid, levetirasetam ve felbamat'tır (44).

Antiepileptik ilaçların, epileptogenezi yani epilepsiyi oluşturan temel mekanizmaları engelleyemediği, sadece kullanıldıkları süre içerisinde nöbetleri azaltabildiği veya ortadan kaldırdığını bilmek tedaviyi belirlemek açısından önemlidir (18). Antiepileptik ilaç seçimi için ilk önce hastanın nöbetlerinin ve epilepsi tipinin sınıflanması gerekmektedir (4). Tedaviye başlanırken önemli bir nokta nöbetlerin tümüyle baskılanmasının yanı sıra istenmeyen ilaç yan etkilerinin en azda tutulmasıdır. Nöbetleri kaybolmuş; fakat ilaçların yan etkileriyle yaşam kalitesi önemli ölçüde azalmış bir hastada başarılı bir tedaviden söz edilemez (18,19). Ucuzluk ve kullanım kolaylığı diğer önemli faktörlerdir. En ucuz antiepileptikler fenitoin ve barbitürat grubu ilaçlardır. Yeni antiepileptikler diye adlandırılan grubun çok daha pahalı olması kullanımlarını kısıtlayıcı en önemli faktördür (18,46).

Antiepileptik ilaç tedavisinin de bazı temel prensipleri vardır. Öncelikle antiepileptik tedavi alan hastaların önemli bir bölümünde yaşam boyu devam eden bir uygulama olduğundan tedavide alınacak bir karar hastanın tüm yaşamına yansiyacaktır. Bu nedenle tedavi planlanırken hastanın sosyal ve ekonomik sorunları dikkate alınmalı ve hastayla işbirliği sağlanmalıdır. Epilepsili hasta mutlaka kontrollere gelmeli, düzenli olarak izlenmelidir. Mümkün olduğunca tek ilaç kullanılmalı, monoterapinin esas olduğu unutulmamalıdır. Verilecek antiepileptik ilaca önce küçük dozda başlanır. Doz, nöbetler kontrol altına alınmaya veya toksisite ortaya çıkıncaya kadar arttırılır. Toksik belirtiler ortaya çıkarsa doz azaltılır. Eğer ilaç toksisiteye sebep olmadan nöbetleri kontrol edemiyor ise diğer bir antiepileptik ilaca geçilir. Bu da monoterapi olarak uygulanmalı, diğer ilaç doz azaltılarak kesilmelidir. Yeni ilaç, nöbetleri kontrol altına alınmaya veya toksisite belirtileri ortaya çıkıncaya kadar arttırılır. Monoterapi yetersiz

kaldığında ikinci ilaç tedaviye eklenir. Bazı hastaların karşılıklı ilaç etkileşimi sebebi ile iki ilaç kombine kullanıldığında tek ilaca göre daha fazla nöbetleri olabileceği unutulmamalıdır. Kombine tedaviye en çok kompleks parsiyel nöbetlerde gereksinim duyulmaktadır. İlaçların serum seviyeleri sadece yol gösterici olup kesin değildir. Bazı hastalarda nöbetler terapötik seviyenin altındaki dozlarda kontrol edilebilirken, bir kısım hastada terapötik seviye üstündeki dozları toksisite belirtileri göstermeksizin tolere edebilmektedirler. Yine antiepileptik ilaçların metabolize olma özellikleri gençlerde, yaşlılarda, hamilelerde ayrıca özellikle karaciğer ve kronik böbrek hastalıklarında farklılık gösterir. Antiepileptik ilaç tedavisinde bir diğer önemli prensip; nöbet tipine uygun ilacın verilmesidir (4,46).

Epilepside %65–75 oranında tedavi ile nöbetler kontrol altına alınır. Bazı hastalarda politerapiye rağmen nöbetler dirençli olabilir. Son zamanlarda aynı tip nöbetlere sahip hastalarda aynı ilacın diğer hastaya göre etkisizliği için “multiple drug rezistan geni” sorumlu tutulmaktadır (4).

2.1.5.2. Bazı Antiepileptik İlaçlar

Levetirasetam; pirasetamın etil analogunun S-enantiomeri olan levetirasetamın etki mekanizması tam aydınlatılamamakla birlikte, çeşitli mekanizmaların yanı sıra, özellikle presinaptik düzeyde sinaptik vezikül proteini SV2A’ya spesifik olarak bağlandığı ve bu proteinin ekzositoz işlevini modüle ettiği ileri sürülmüştür. Metabolizması CYP450 enzimlerinden bağımsızdır ve eliminasyon yarılanma ömrü 7 saat dolayındadır; fakat böbrek yetersizliğinde uzamaktadır. Kararlı durum plazma konsantrasyonuna, günde üç kez kullanıldığında, 2 gün içinde ulaşmaktadır. Belli bir enzimatik ilaç etkileşiminin olmaması olumlu bir özelliğidir. Juvenil myoklonik, idiyopatik jeneralize ve kısmi başlangıç nöbetlerinde ek tedavi olarak kullanan levetirasetam, 16 yaş ve üzeri hastalarda ikincil jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Başlıca yan etkileri arasında SSS’ne ait olanlar (yorgunluk hissi, uyuklama, motor koordinasyon bozukluğu ve sinirlilik, hatta ajitasyon) önde gelmektedir. Kalbe, karaciğere ve sindirim

sistemine ait ciddi bir yan etkisi bildirilmemiştir. Gebelikteki risk kategorisi C olarak bildirilmekle birlikte, yeterli uygulaması bulunmadığından, gebelerde kullanımından kaçınılması uygundur (47).

Fenitoin; nöron depolarizasyonunda önemli rol oynar, membrandan hücre içerisine sodyum ve kalsiyum girişini azaltır. JTK nöbetler ve kompleks parsiyel nöbetlerde endikedir. Yan etkileri olarak en sık görülen nörolojik belirtilerdir. Bunların çoğu, ilacın yüksek dozda vestibüloserebellar sistemde disinhibisyon yapmasına bağlıdır. Nistagmus, ataksi, dizartri, duyuşal polinöropati, uykusuzluk hali, sinirlilik ve tremorlar görülebilir (48).

Karbamazepin; nöronlarda voltaja bağımlı Na kanallarının aktivitesini bloke eder ve nöronal deşarjın sıklığını azaltır (45). Absans nöbetleri ve myoklonik nöbetleri hariç bütün nöbet tiplerine karşı kullanılırlar (48). Yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, ishal ve kabızlık gibi etkiler en sık görülen gastrointestinal bozukluklardır. Uyuşukluk, sersemlik, ataksi, baş dönmesi, diplopi ve nistagmus gibi nörolojik bozuklukların yanı sıra antikolinergik yan etkiler, alerjik cilt bozuklukları, kemik iliği depresyonu, lenfadenopati ve dilüsyonel hiponatremi görülebilir. Daha nadiren hipertansiyon, sol ventrikül yetmezliği ve kardiovasküler kollaps gibi ciddi kalp damar bozukluklarına da neden olabilirler (45).

Sodyum valproat; yapısı bakımından SSS'nin ana inhibitör nöromediatörü olan GABA'ya benzer. GABA'nın yıkımı azaltması yanında nöronal ve glial geri alımını inhibe ettiği de gösterilmiştir. Bu etkiler sonucu, GABA'nın postsinaptik etkinliğini artırır. Nöron membranındaki potasyum kanallarını direkt etkisiyle açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir. Bütün epilepsi türlerine karşı etkilidir. Yan etkileri bulantı, kusma, karın krampı ve ishal gibi gastrointestinal bozukluklardır. Sedasyon ve uyuşukluk hali oluşturabilir. Trombosit agregasyonunu inhibe edebildiği için, kanama zamanını uzatabilir. Seyrek olarak lökopeni, pansitopeni ve saç dökülmesi yapabilir. Hepatotoksik etki potansiyeli vardır. Hiperamonyemi ve buna bağılı ensefelopatinin yanında pankreatit de bildirilmiştir. Teratojenik olduğu için gebelere verilmesinden mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır (48).

2.1.6. Otonomik Fonksiyonlar Üzerinde İlaç Tedavisinin Etkileri

Antiepileptik ilaçlar otonomik fonksiyonları değiştirebilirler (50). Epilepsinin kendisine ek olarak antiepileptik ilaçların da özellikle KMZ'in, kardiovasküler sistemin otonomik kontrolünü değiştirebildiği ileri sürülmüştür. Ancak otonomik fonksiyonlar üzerinde antiepileptik ilaçların etkilerinden epilepsinin kendi başına olan etkisini ayırt etmek güçtür (49). Antikolinerjik özelliklere sahip KMZ ve fenitoin gibi bazı antiepileptiklerin aşırı dozları fatal kardiyak aritmilere neden olabilir. Topiramet ve zonisamid vücut ısısını tehlikeli seviyelere yükselterek, hipohidrozise sebep olabilir. KMZ'in ani kesilmesi uykuda sempatik aktiviteyi artırabilir (50).

2.2. Otonom sinir sistemi

Otonom sinir sistemi, dolaşım sistemini, salgı bezlerini, iç organların işlevlerini ve benzer bilinç dışı işlevleri yöneten bir sistemdir. Klasik olarak OSS parasempatik sinir sistemi (PSS) ve sempatik sinir sistemi (SSS) olmak üzere iki büyük bölümden oluşmaktadır. Bu sistemlerin dışında başka bir sistemden söz edilmektedir ki, bu nonkolinerjik-nonadrenerjik ya da enterik sinir sistemi olarak adlandırılmıştır. Bu grup, mide barsak hormonları ile birlikte mide-barsak kanalının motor, salgılama ve absorpsiyon işlevinin sürdürülmesinden sorumludur.

Parasempatik sinir sisteminde nöromediatör asetilkolindir, restorasyondan sorumludur, primer olarak kolinerjik fonksiyonlara sahiptir. Organlar üzerine etkisi asetilkolinin nöroeffektör hücrel sekresyonu ile olur. Sempatik sistemde nöromediatör norepinefrindir. Genel bir terimle, SSS primer olarak vücudu herhangi bir kavgaya karşı hazırlayan organ fonksiyonlarını uyarır. Aynı zamanda bu fonksiyon için gerekli olmayan organlara olan kan akımını azaltır (51).

Parasempatik sinir sisteminin preganglionik nöronları beyin sapında 3, 7, 9 ve 10. kranial sinirlerin nükleusları ile medulla spinalisin S2-S4 segmentlerinden başlar. Beyin sapında yer alan parasempatik preganglioner nöron gövdeleri beş parasempatik nükleusu oluşturur. Bunlar Edinger-Westphal, lakrimal, superior salivatuvar, inferior salivatuvar ve vagusun dorsal nükleusudur. Edinger-Westphal nükleusundan başlayan

preganglionik lifler 3. kranial sinir içinde silier gangliyona; lakrimal nükleustan ve süperior salivatuvar nükleustan başlayan preganglionik lifler 7. kranial sinir içinde sırasıyla sfenopalatin ve submandibuler gangliyona; inferior salivatuvar nükleustan başlayan preganglionik lifler 9. kranial sinir içinde otik gangliyona ulaşırlar. Tüm parasempatik liflerin %75'i vagus içinde yer alır (51). Vagusun dorsal nukleusundan başlayan preganglionik lifler kalp, akciğer, özefagus, mide, ince barsak, kolonun üst yarısı, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve üreterlerin üst bölümünün innervasyonunu sağlarlar (52). Sakral preganglionik lifler nervi erigentesi oluşturarak inen kolon, rektum, mesane, üreterlerin alt bölümü ve dış genital organların parasempatik innervasyonunu sağlar.

Sempatik sinir sistemi spinal kordun T1-L2 segmentleri arasında intermediolateral yerleşimli preganglionik nöronlardan başlar. Sempatik preganglionik nöronların çoğu spinal sinirin radikls anteriorları içinde ramus communicans albus (myelinli lifler) ile paravertebral gangliyona gelir ve burada postganglionik liflerle sinaps yapar (53). Paravertebral ganglionlar servikal bölgede 3, torasik bölgede 12, lomber bölgede 4 ya da 5, pelvik bölgede 4 ya da 5, koksigeal bölgede 1 adet olup sempatik zinciri oluştururlar. Paravertebral gangliyondan çıkan postganglionik lifler ramus communicans griseous (myelinsiz lifler) yoluyla spinal sinire geri döner ve spinal sinirin dalları boyunca damar duvarlarındaki düz kaslara, ter bezlerine, piloerektör kaslara ulaşır. Spinal sinirdeki liflerin %8'i sempatik liflerden oluşur (51).

Bazı preganglionik nöronlar ise paravertebral gangliyonda sinaps yapmayıp splanknik sinirler vasıtasıyla prevertebral (abdominal) ganglionlara ulaşır. Çöliak gangliyon, superior ve inferior mezenterik gangliyon ve erkeklerde spermatik, kadınlarda overian gangliyonlar prevertebral (abdominal) ganglionlar olup abdominal aorta ve ana dalları etrafında yerleşirler. Bu ganglionlardan çıkan postganglionik lifler aort çevresinde aşağı doğru ilerleyerek aortik pleksus, hipogastrik pleksus, pelvik ve iliak pleksusları oluştururlar (51).

2.2.1. Otonomik ve Kardiovasküler Fonksiyonlar Üzerinde Nöbetlerin Etkileri

Parsiyel ve jeneralize epilepsiler iktal, postiktal ve interiktal periyot süresince otonomik fonksiyonları değiştirirler. Otonomik fonksiyonlardaki değişim kendisini sempatik, parasempatik ve adrenal medullar sistemin etkilenmesi şeklinde gösterebilir. Otonomik değişiklikler basit parsiyel nöbetlerin en yaygın belirtisidir ancak tanınmayabilir. Nöbetler tipik bir şekilde kalp hızı ve kan basıncını artırarak, SSS'ni aktive ederler. Bununla birlikte parsiyel bir nöbet süresince parasempatik aktivasyon ya da sempatik inhibisyon da oluşabilir (50). Nöbetlerin OSS'ni etkilemesi sonucu kalp hızı ve ritminde değişiklikler, kan basıncı, solunum ritmi ve paterni, pupiller büyüklük, vasomotor ve sudamotor aktivite, gastrointestinal motilite, sfinkter tonusu ve glandüler sekresyonlarda değişiklikler ortaya çıkmaktadır. İnsanlarda ve hayvanlarda limbik, hipotalamik ve beyin sapı alanlarının elektriksel stimülasyonu benzer otonomik değişiklikler oluşturmaktadır (14). Özellikle amigdalanın stimülasyonunun kardiovasküler otonomik düzenleyici sistemde değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (49). Böylelikle nöbetlerin otonomik etkilerinin limbik alanlardan hipotalamik alanlara geçen stimülatör etkiden oluşması olasıdır (14). Sonuçta kortikal limbik yapılara yayılan ya da bu alanlardan gelişen spontan nöbetler otonomik fonksiyonları değiştirebilirler (50). Nörolojik fonksiyonlar nöbet sonrası depresedir.

Nöbetler inhibitör motor, emosyonel ya da otonomik fonksiyon alanlarından geliştiği zaman bu sistemlerin postiktal hiperaktivitesi oluşabilir (50). İnteriktal dönemde ise epileptojenik deşarjlarla, minimal elektrografik nöbet aktivitesinin varlığında bile OSS'nin aktivitesi değişebilmektedir (12).

2.2.2. Otonomik Sinir Sistemini Değerlendirmeye Yarayan Test Yöntemleri

Otonomik sinir sisteminin fonksiyonları birçok yöntemle değerlendirilebilir. Bu yöntemler nöropatinin kliniksel tanısını teyit etmede kullanılan invaziv ve noninvaziv testlerden oluşur. Noninvaziv testler klinik tanı koymak ve parasempatik ve sempatik

yol tutulumunu tam değerlendirmek için kullanılır. Lezyon lokalizasyonunun kesin tanısı için kompleks ve invaziv testler kullanılır (54).

2.2.2.1. Noninvaziv testler

Bu testler arasında kardiovasküler testler, terleme testleri, pupil çapı ve siklus çalışmaları, lakrimal gland fonksiyon çalışmaları, gastrointestinal fonksiyon testleri ve vazomotor fonksiyon testleri yer alır. Kardiovasküler testler, terleme testleri, vazomotor testler önemli noninvaziv testler arasındadır.

2.2.2.1.1. Kardiovasküler testler

2.2.2.1.1.1. Valsalva ile kalp hızı değişimi

Valsalva oranı valsalva manevrası ile beraber kalp hızı değişikliğini değerlendirir. Bu oran hem sempatik hem de parasempatik otonomik fonksiyonun bir ölçümüdür, yaş bağımlıdır. Yaşla birlikte normal sınır değeri değişir. Valsalva cevabı baroreseptör refleksinin afferent yolunu, santral entegrasyonunu ve efferent yolu değerlendirir. Valsalva manevrasında hasta belirgin bir intratorasik basınç yaratır. Bu normal olarak venöz dönüşte ve kardiyak outputta belirgin bir azalmaya neden olur. Bunun sonucunda kan basıncı düşer, baroreseptörlere etkili bir taşikardi ve periferik vazokonstriksiyon oluşur. İntratorasik basıncın azalmasıyla venöz dönüş, strok volüm ve kan basıncı normal seviyelerden daha yükseğe geri döner. Daha sonra parasempatik etki baskın olur ve bradikardiyle sonuçlanır (54,55).

2.2.2.1.1.2. Tilt manevrasıyla kalp hızı değişimi

Tilt manevrasıyla (ani ayağa kalkmayla) kan basıncında düşme oluşur buna cevap olarak vagal kontrol altındaki kalp hızı 11- 29 atım/dakika oranında artar. Kalp hızı 15. atımda maksimuma ulaşır ve 30. atımda nispeten stabil duruma ulaşır ve

yavaşlar. 30. ve 15. atımlara karşılık gelen R-R intervallerinin oranı parasempatik fonksiyonun bir ölçümüdür, oran yaşla azalır (54).

2.2.2.1.1.3. Normal ve derin soluma ile kalp hızı değişimi

İstirahattaki normal kişilerde kalp hızı vagal aktivite ile belirlenir. Kalp hızı varyasyonu ile ilgili laboratuvar testleri esas olarak parasempatik fonksiyon testidir. Kardiyak vagal aktivitenin azalmasından dolayı kalp hızı inspirasyon sırasında artar. Solunum sırasındaki maksimum ve minimum kalp hızı arasındaki fark artan yaşla azalır. Kalp hızı değişiklikleri değişik yöntemlerle değerlendirilebilir.

1- Normal Solunumla (NS) Kalp Hızı Değişiklikleri: Hasta sırt üstü 20 dakika yatmadan önce ve yattıktan sonra maksimum ve minimum kalp hızı arasındaki fark değerlendirilir (54). İstirahat kalp hızının (20 dakika dinlenme sonrası) 100 atım/dak ya da üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmektedir (56).

2- Derin Solunumla (DS) Kalp Hızı Değişiklikleri: Derin inspiryumla normal insanlarda kalp atım hızları arasında uzunluk değişir. Buna sinüs aritmisi denir ve bu uzunluk inspiryumda artarken ekspiryumda azalır. Solunum değişikliklerinin, kalp hızına en fazla etkisi 5-6 kez/dakika soluk alıp verme ile ortaya çıkar. Bu esnada olan değişkenlik R-R İnterval Variation (RRIV) olarak tanımlanır (53). RRIV derin solunumla sinusoidal biçimde değişir. İspirasyon sırasında uzar ve ekspirasyon sırasında kısalır. Bu değişkenlik öncelikli olarak, kardiak parasempatik sinirlerle ayarlanır (57).

Birçok R-R varyasyon ölçümleri yapılmaktadır. Bunlardan bir tanesi; 1 dk derin solunum sırasında en kısa ve en uzun R-R intervali arasındaki farkın hesaplanmasıdır. Diğer yöntem ise; istirahat sırasında kayıt yapılan kalp hızının derin solunum sırasında elde edilen değerle karşılaştırarak aradaki farkın hesaplanmasıdır (11,54). Nörolojik durumlarda RRIV ölçümü yapılırken çoğu kez sadece istirahat ve hiperventilasyondaki değişimleri saptamak yeterli olur. Elektrokardiyografik olarak, derin soluk alıp vermekle atımlar arası hız farkının olmaması, 10 atım/dk'dan az olması (56) ya da normal değerlere göre %50'den fazla kalp ritim değişkenliği varsa, o zaman bu değer

patolojik olduğu düşünölmelidir (54). Oran yaşla birlikte azalma gösterir ve 60 yaşından sonra bu azalma belirgin hale gelir (zamanla 1.04 veya daha düşük). Hafif diyabetik nöropatide düşük olabilir. Dolayısıyla test sonuçları yaşlı bireylerde ve diyabetiklerde dikkatle yorumlanmalıdır (30).

Bu standart testler dışında daha az kullanılan bazı yöntemlerle de RRIV kaydedilir. Vektör analiz yönteminde ekstrensek kalp hızı değışkenliği zamandan bağımsız değeriendirilir (53). "Power Spectral Analysis", kalp atımı değışmelerinin analizinde birbiri ardına gelen R-R aralıklarının spektral analizi de kullanılabilir ("frequency domain analysis"). Kısa bir R-R serisi içinde veya 24 saat EKG kayıtlaması yolu ile yapılabilir. Bu yöntem ile R-R-interval değışkenliği, daha doğrusu kalp atımı değışmelerine ait frekans limitleri, daha objektif olarak ölçölür. Sonuç aşırı düşük ve yüksek frekans aralıklarındaki verileri içerir. İstirahatte oluşan yüksek frekanslı pik solunumun neden olduğu kalp hızı değışikliklerini yani esas olarak parasempatik aktiviteyi, düşük frekanslı pik ise hem sempatik hem de parasempatik sistemlerin aktivitesini temsil eder. Bu yöntemi daha çok kardiologlar kullanırlar (53,57).

2.2.4.1.1.4. Ani ayağa kalkmaya kan basıncının verdiği cevap

Basit ve önemli bir testtir. Çalışmaların çoğu postürle kan basıncındaki değışimin yaşla ilişkili olmadığını göstermiştir. Anlamli postürel hipotansiyon başlıca vazomotor sempatik lifleri etkileyen barorefleks yolların hastalığını gösterir. McLeod ve Tuck yatar pozisyonundan kalkma pozisyonuna geçişte, sistolik kan basıncında 30 mmHg, diastolik kan basıncında 15 mmHg'dan fazla düşüşün anormal olduğunu ifade ederken (30), 'American Autonomic Society' ve 'American Academy of Neurology' ve diğerleri bu rakamları 20 mmHg ve 10 mmHg olarak vermektedir (42). Manşonun takılı olduğu kol ayaktayken mutlaka horizontal olarak kalmaya devam etmelidir, böylece hidrostatik basınç eklendiğinde koldaki basınç azalması gözden kaçmayacaktır (54).

2.2.4.1.1.5. İzometrik egzersiz testleri

Dirence karşı devamlı el sıkma, kalp hızı ve arteryal kan basıncında bir artışa sebep olur. Refleks arkının afferent yolundaki küçük lifleri aktive ederek kas kasılmasındaki kardiovasküler cevaplar, kısmen santral komutla ve kısmen metabolik veya mekanik değişikliklerle veya her ikisiyle birlikte meydana getirilir. Diastolik kan basıncındaki değişiklik el sıkma basıncını bırakmadan önce kaydedilen son değer ve izometrik egzersize başlamadan önce kaydedilen son 3 dakikanın ortalaması olarak hesaplanan ortalama dinlenme değeri arasındaki fark olarak belirlenir. Yaşa bağımlı değildir (54).

2.2.4.1.2.Vazomotor fonksiyon testleri

Lokal soğutma (soğuk basınç testleri), ani derin inspirasyon (inspiratuar gasp), vücudun radyant ısıtılması veya elin sıcak suya batırılması gibi stimullara cevapta deri kan akımındaki refleks değişiklikler lazer doppler velosimetre ile değerlendirilebilir (54).

2.2.4.1.3.Terleme testleri

Sudomotor fonksiyon testleri sempatik efferent yolak entegrasyonunu gösterir. Termoregülatuar terleme testi, sudomotor akson refleksi testi, galvanik deri direnç testi ve sempatik deri cevabını içeren değişik terleme testleri vardır (30,54).

2.2.4.1.4.Lakrimal gland fonksiyon testi

Gözyaşının miktarı kabaca schirmer testiyle ölçülebilir. 10 mm den az olması hipolakrimi gösterir (58).

2.2.4.1.5. Pupil fonksiyon testleri

Pupil çapı ve pupil siklus zamanı araştırılarak OSS hakkında fikir edinilebilir. Pupil siklus zamanı ışık refleksinin parasempatik efferent yolunu incelemek için kullanılır. Miller ve Thompson ilk olarak pupil siklus çapının ölçümünü gösteren teknik geliştirmişlerdir (55).

2.2.4.2. İnvaziv testler

Bu tür teknik gerektiren araştırmalar bazen diğer testlerle çelişkili sonuçlar elde edildiği zaman otonomik nöropati tanısını doğrulamak için anormalliğin yerini daha kesin tayin edebilmek için veya araştırma amacıyla kullanılabilir (54).

İnvaziv testler arasında postganglionik sempatik aktivitenin intranöronal kayıtları, pressör ilaçların infüzyonu, plazma noradrenalin ölçümü, asetilkolinin intrakutan enjeksiyonu, intrakutan histamin fosfat enjeksiyonu ile deri reaksiyonu yoluyla aksonal refleksi ortaya çıkarmayı kapsar (54).

Valsalva, 30/15 oranı ve derin solunumla kalp hızı değişim oranı en duyarlı otonomik testler olup, epidemiyolojik çalışmaların sonucunda tarama amaçlı olarak yeterli değerlendirmeyi sağlamak için bu testlerin kullanılmasının uygun olduğu bildirilmiştir (38,60).

Otonom Sinir Sistemi'nin en sık disfonksiyon semptomu ortostatik hipotansiyondur. Postural hipotansiyon baş ağrısı, boyun ve omuz ağrısı, göz kararması veya görme zorluğu, görme kaybını içeren pek çok semptomu neden olabilir (59).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Grubu ve Yöntem

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine, çevre hastanelerin nöroloji polikliniklerinden elektrofizyoloji laboratuvarımıza gönderilen, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliğinin Sınıflamasına (1981) uygun olarak parsiyel epilepsi tanısı almış, levetirasetam kullanan 41 hasta ile sağlıklı ilaç kullanmayan 35 kişiden oluşan toplam 76 kişi çalışmaya dahil edildi. Hasta ve sağlıklı gruplara kardiovasküler nabız interval çalışması yapıldı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden izin ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş rızaları alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların anamnezleri alındıktan sonra, fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların anamnez ve klinik bulguları göz önüne alınarak nöbet tipi, epilepsinin başlangıç süresi, ortalama nöbet sayısı belirlendi. Kontrol altına alınamayan, sık aralıklarla nöbet geçiren, primer jeneralize epileptiform aktivitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların epilepsi tanısı alma süreleri 3 ay ile 10 yıl arasında değişiyordu. Rutin kan incelemeleri, EEG, BBT veya Kranial MRI incelemeleri yapıldı. Epilepsi dışında diğer sistemlere ait önemli bir hastalığı olanlar, kafa travması, intrakranial malformasyon, epilepsi nedeni olabilecek diğer hastalıkları olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmamızda, hasta grubunu oluştururken aşağıdaki kriterler göz önüne alındı;

- 1- Parsiyel başlangıçlı ikincil jeneralize olan veya olmayan epilepsi tanısı almış olmak
- 2- 16 yaşından büyük olmak
- 3- Mental retarde olmamak
- 4- Çalışmaya katılmayı kabul etmek
- 5- En az iki haftadan fazla süreli monoterapi şeklinde düzenli ve etkin dozda levetirasetam kullanmak.
- 6- Levetirasetam tedavisinin başlanmasından itibaren nöbetsiz olanlar veya yılda en fazla iki nöbeti olanlar
- 7- Otonom sinir sistemini etkileyecek ilaç kullanmamak

8- Son 72 saat içinde nöbet geçirmemiş olmak (İnteriktal dönemde olmak)

Herhangi bir ilaç kullanmayan, kronik ya da metabolik bir rahatsızlığı olmayan, hekim, hemşire, laboratuvar çalışanları ve diğer hastane personeli ile birlikte hasta refakatçilerinden oluşan toplam 35 sağlıklı kişiye kardiovasküler otonomik testler aynı çalışma süreci içerisinde yapıldı ve kontrol grubu oluşturuldu.

3.2. Metot:

Çalışmaya katılan gönüllülerin, testlerden en fazla 2 saat önce yemek yemesi, çay, kahve, sigara, kolalı içecekler içmemesi istendi. Antikolinergik, antihipertansif, soğuk algınlığı ilacı, steroid içeren ilaçlar, sempatomimetik, parasempatomimetik, alfa-beta antagonistleri, antidepresan ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılanlar bilgilendirilip onayları alındıktan sonra sessiz sakin bir ortamda yatar konumda en az 20 dakika dinlenmesi sağlandı.

Kayıtlama kliniğimizdeki “Dantec, Key-Point V5-11 marka Elektronöromyografi cihazı” ile yapıldı. Kalp hızı değişkenlik inceleme ve değerlendirmeleri makinenin hazır interval programıyla yapıldı. Elde edilen değerler, Stalberg ve Nogues’un çalışmasının sonuçları olan ve programda kayıtlı olan yaşa ve cinse göre düzenlenmiş değerlerle karşılaştırıldı. Bu program çalışmamızdaki her bireyin yaş ve cinsine göre düzenlenmiş olan normal limitleri otomatik olarak gösteriyordu. Kayıtlamada aktif elektrot kalp üstüne medioklavikuler hattın 2cm altına, pasif elektrot sol el bileğinin iç kısmına, toprak elektrot ise sağ el bileğinin iç kısmına konuldu.

Tüm olgularda normal soluk alıp vermeyle değişen kalp hızı cevabı 60 saniye kayıtlandı, derin soluk alıp vermede solunum sıklığı 5-6 kez/dk olacak şekilde yapılması hastalara öğretilerek değişen kalp hızı cevabı kaydedildi. Her iki kayıt içinde maksimum R-R mesafesi ile minimum R-R mesafesi arasındaki fark hesaplanıp ortalama R-R mesafesi değerine makine tarafından otomatik olarak bölündü. Ayrıca bir diğer R-R varyasyon ölçüm metodu olan istirahatte kaydedilen kalp hızının derin solunum esnasında elde edilen değerle karşılaştırılarak aradaki farkın hesaplanması yapıldı.

Valsalva ile değişen kalp hızı oranı incelemesinde olgulara ilk 10 saniye normal solunum yaptırıldıktan sonra 25 saniye valsalva manevrası yaptırıldı. Valsalva manevrasının ilk 10 saniyelik elektrokardiyografik kayıttaki, en küçük R-R mesafesi ile valsalva sonrasındaki 25 saniyelik normal solunum dönemindeki en büyük R-R mesafesi ve bunlara karşılık gelen kalp atım hızları saptanarak birbirine cihaz tarafından oranlandı. (61). Ani ayağa kalkmayla değişen kalp hızı oranı elektrokardiyografik kayıtlama sırasında ayaktaki 15. ve 30. kalp atımlarına denk düşen R-R mesafeleri hesaplanarak birbirine oranlandı (61).

Ortostatik kan basıncı cevapları için tüm hastalar ortalama 20 dakika yatar pozisyonda kaldıktan sonra sağ koldan kalp hizasında ölçüm yapıldı, daha sonra hemen ayağa kaldırılarak kol kalp hizasında birinci dakikada tekrar ölçüm yapıldı. Ortostatik hipotansiyon, 'American Autonomic Society' ve 'American Academy of Neurology' kriterlerine göre sistolik kan basıncının en az 20 mmHg ve diastolik kan basıncının en az 10 mmHg düşmesi olarak kabul edildi (42). Sonuçlar Sistolik Kan Basıncı Farkı (SKBF) ve Diastolik Kan Basıncı Farkı (DKBF) şeklinde kaydedildi.

Çalışmada elde edilen tüm değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Grupların karşılaştırılmasında Fischer'in Chi-Square testi ve Independent-Samples t testleri kullanıldı. $P < 0,05$ 'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya levetirasetam kullanan 41 hasta ile, sağlıklı ilaç kullanmayan 35 kişiden oluşan toplam 76 kişi dahil edildi. Hasta grubu monoterapi şeklinde levetirasetam kullanan 19 bayan ve 22 erkekten oluşmaktaydı. Yaşları 17–45 arasında ve yaş ortalaması $26,07 \pm 7,42$ idi. Kontrol grubu olan sağlıklı bireyler 15 bayan ve 20 erkekten oluşmaktaydı. Yaşları 16–45 yaş arası olup, yaş ortalaması $25,31 \pm 7,35$ idi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması ve grupların cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 1)

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Grup	Cins		Yaş ortalaması (Ortalama \pm SS)
	Bayan	Erkek	
Hasta	19	22	$26,07 \pm 7,42$
Kontrol	15	20	$25,31 \pm 7,35$
Toplam	34	42	$25,69 \pm 7,38$

SS: Standart Sapma

Normal Soluma testi hasta grubunda 2 olguda normal sınırların altındaydı. Kontrol grubunun ise tamamında normal sınırlarda idi ve bu sonuçlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p=0,49$). DS testi sonuçları hasta grubunda 5, kontrol grubunda ise 1 olguda normal limitlerin altındaydı ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p=0,20$). Valsalva testinde hasta grubunda 8 olguda normal sınırların altındaydı. Kontrol grubunda ise 2 olguda normal limitlerin altındaydı fakat istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,09$). Tilt testinde hasta grubunda 6, kontrol grubunda ise 2 olguda normal limitlerin altındaydı fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,27$). Hasta grubunda 3 olguda sistolik kan basıncındaki fark 20 mmHg'nın üzerindeydi. Kontrol grubunun tamamında kan basıncı düşüşü 20 mmHg'nın altında idi ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p=0,24$). Ayrıca hasta grubunda 6 olguda diastolik kan basıncı farkı 10 mmHg'nın üzerindeydi. Kontrol grubunda ise sadece 1 olguda 10 mmHg'nın üzerinde idi ve istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0,11$). Hasta ve kontrol grubunun test parametrelerindeki değişiklikler tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun otonomik test sonuçlarının normal ve patolojik limitlerde olanların sayısı

	Hasta		Kontrol		P
	Normal	Patolojik	Normal	Patolojik	
Normal Soluma	39	2	35	0	0,49
Derin Soluma	36	5	34	1	0,20
Valsalva	33	8	33	2	0,09
Tilt	35	6	33	2	0,27
Sistolik kan basıncı farkı	38	3	35	0	0,24
Diastolik kan basıncı farkı	35	6	34	1	0,11

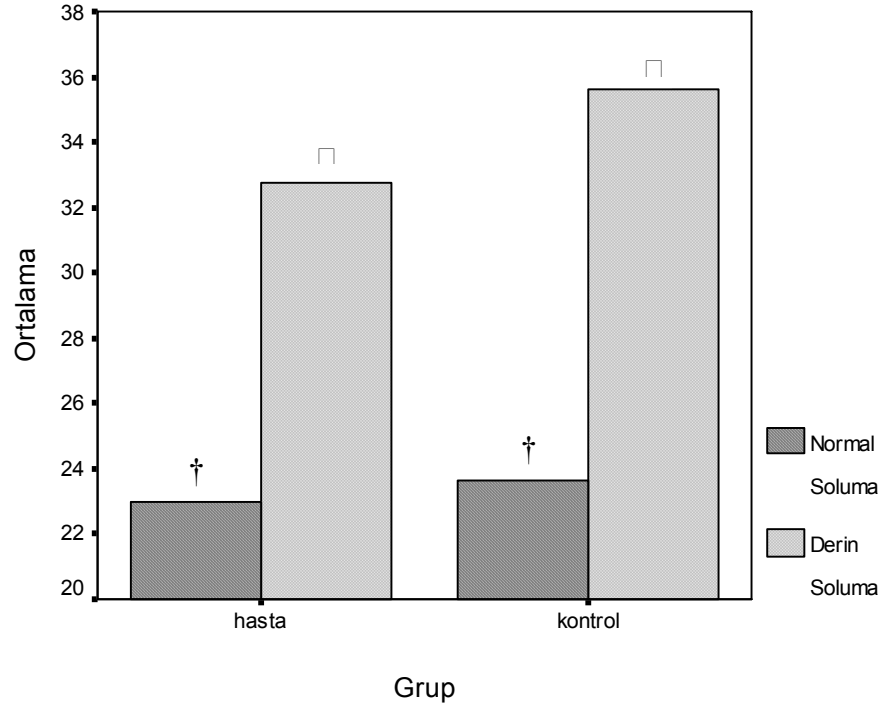
(Chi-Square)

R-R İnterval Variation (RRIV) ölçüm yöntemi olarak istirahatte kaydedilen kalp hızı değeri, derin solunum esnasında elde edilen değerle karşılaştırılarak aradaki fark hesaplandı. Elde edilen değerler hasta grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında ($1,51\pm0,50-1,54\pm0,50$), hasta grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p=0,78$). Valsalva testinde elde edilen değerler karşılaştırıldığında ($1,30\pm0,13-1,35\pm0,14$), hasta grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p=0,09$). Tilt testinde elde edilen değerler karşılaştırıldığında ($1,19\pm0,03-1,25\pm0,06$), hasta grubunda daha düşük olmasında rağmen istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,09$). Hasta ve kontrol grubunun test parametreleri tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun otonomik test parametrelerinin ortalama değerleri

	Hasta	Kontrol	P
Normal Soluma	22,97±1,37	23,65±1,46	0,73
Derin Soluma	32,78±1,68	35,62±2,56	0,34
R-R İnterval Variation	1,51±0,08	1,54±0,07	0,78
Valsalva	1,30±0,02	1,35±0,024	0,09
Tilt	1,19±0,03	1,25±0,06	0,43

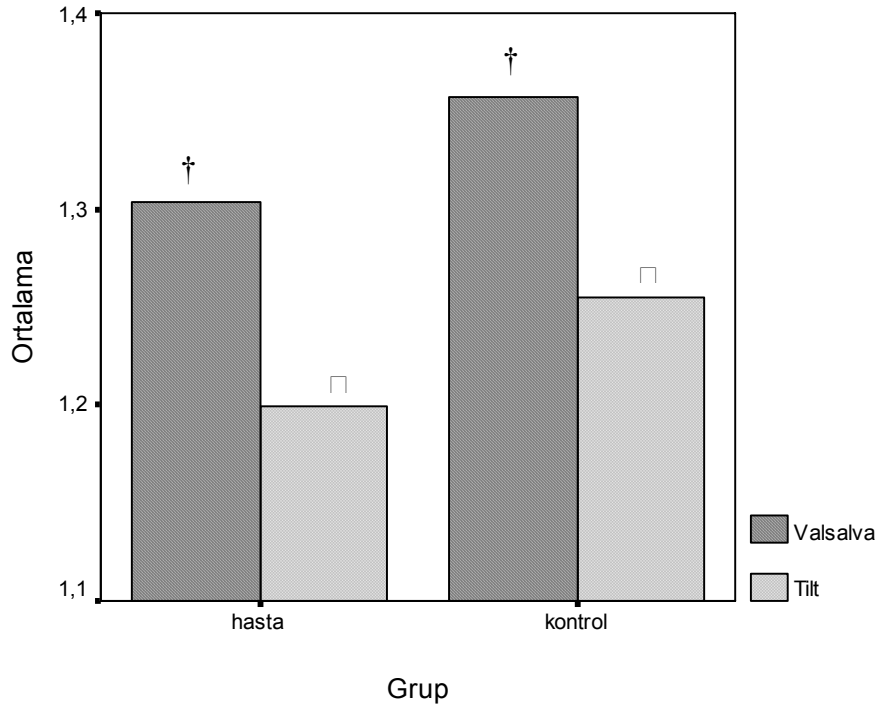
(Student t testi)



† Normal soluma P= 0,73 (Student t testi)

□ Derin soluma P= 0,34 (Student t testi)

Grafik 1: Hasta ve Kontrol grubunda Normal ve Derin soluma testlerinin ortalamaları



† Valsalva testi P= 0,09 (Student t testi)

□ Tilt testi P= 0,43 (Student t testi)

Grafik 2: Hasta ve Kontrol grubunda Valsalva ve Tilt testlerinin ortalamaları

5.TARTIŞMA

Epilepsili bütün hastalardaki mortalite genel popülasyondakinden ortalama 2-3 kez daha fazladır. Bu kısmen epileptik nöbetlerle ilişkili olarak oluşan ölümler, intihar ve kazalar nedeniyledir. Ölümlerin %7,5-17'i ise beklenmedik ani ölümler şeklinde görünmektedir ve bu ölümlerin risk faktörleri şöyle sıralanmıştır. Bunlar; düşük AEİ kan düzeyi, antiepileptiklerin sayısının fazla olması, belirli AEİ'lar (KMZ, fenitoin), erkek cinsiyet, epilepsinin uzun süresi, yılda olan epileptik nöbetlerin sayısı, strüktürel beyin lezyonu, mental reterdasyon ve stresli yaşam gibi faktörlerdir. Fakat bunların hiçbirinin temel mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır (8,9).

Epileptik nöbet esnasında çeşitli otonomik belirtiler tanımlanmıştır. Otonomik semptomlar sıklıkla epileptik nöbet esnasında ya diğer nöbet semptomları ile birlikte ya da krizin öncü belirtileri olarak görülürler (64). Bu otonomik semptomlar nöbetin basit motor reaksiyonlarından değil, santral otonomik ağın aktivasyonundan kaynaklanır. Epilepsili hastalarda ve aynı zamanda intrakranial tümörlü, serebral travmalı ya da ensefalitli hastalarda yapılan çalışmalar otonomik kardiovasküler modülasyon üzerinde suprabulber etkilerin klinik kanıtlarını verir (63). Otonomik semptomlar; kardiovasküler değişiklikler, solunum değişiklikleri, gastrointestinal semptomlar, deri semptomları, pupiller semptomlar, genital semptomlar, seksüel semptomlar ve üriner semptomlar şeklinde olabilir (62).

Epilepsili hastalarda kalp hızı, kan basıncı ve diğer otonomik fonksiyonlardaki iktal değişiklikler detaylı olarak tanımlanmıştır. En sık görülen kardiyak ritim değişikliği taşikardidir (63). Bununla birlikte senkop ya da sinüs arrestine neden olabilen iktal bradikardi raporları da mevcuttur. İktal bradikardi epizotlarının çoğu temporal lob orijinli nöbetlerle birlikte. Kardiyak disritmilerin geniş bir çeşitlilikle nöbetlerle ilişkili olduğu raporlanmış ve onlardan bazılarının hayatı tehdit ettiği rapor edilmiştir (65).

Delamont ve ark. 10 epilepsi hastasında 20 nöbet izlemiş ve kardiyak parasempatik aktivite indeksini araştırmışlardır. Sekonder jeneralize tonik klonik nöbetlerden önce ortalama kardiyak parasempatik aktivite indeksi normal değerlerin

üstünde ve anlamlı bulunmuştur (parasempatik hiperaktiviteyi destekleyen bulgu). Kompleks parsiyel nöbetlerde nöbet öncesi ve nöbet sonrası arasında fark bulunamamıştır (67).

Saleh ve ark. 16 sağ ve 11 sol temporal odaklı epilepsi hastasında preiktal ve iktal kalp hızlarını araştırmışlardır. Nöbet esnasında iki grupta da kalp hızında önemli artışlar görülmüştür. Preiktal taşikardi sağ odaklı temporal epilepsi hastalarında anlamlı iken sol odaklı temporal epilepsili hastalarda anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak sempatik kardiyak kontrolün sağ hemisferle ilişkili olduğu görüşüne ağırlık verilmiştir (68).

Kardiovasküler otonomik regülasyondaki muhtemel interiktal değişiklikler hakkında çok az şey bilinmektedir (69). Gösterilen interiktal otonomik değişiklikler arasında en çok sempatik kardiovasküler tonusta artış tanımlanmıştır (70,71). Klinik çalışmalar, epilepsili hastalarda interiktal dönemde otonomik kardiovasküler regülasyonun değiştiğini göstermekle birlikte, kardiovasküler cevaplarda gözlenen azalmanın epilepsi ve interiktal deşarjlara ya da antiepileptiklerle tedaviye bağlı olup olmadığı konusu da tartışmalıdır (73). Ayrıca nöbet kontrolü, hastalık süresi gibi çeşitli klinik faktörlerin epilepsili hastalarda otonomik kardiovasküler fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olup olmadığını araştıran çalışmaların sonuçları da tartışmalıdır. (74)

Isojarvi ve ark. 37 yeni teşhis almış ve tedavi almayan ve 47 uzun dönemdir antiepileptik tedavi alan hastalarda interiktal otonomik fonksiyonları araştırmıştır. Bu hastalarla 50 sağlıklı kontrol grubunda normal solunum, derin solunum ve valsalva manevrasına kalp hızı değişimini araştırmışlar. Önceden tedavi almayan grup ile kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır. Uzun süredir antiepileptik kullanan hastalarda sempatik ve parasempatik sistemde disfonksiyon tespit etmişlerdir (16).

Ronkainen ve ark. (74) yaptıkları çalışmada, Temporal lop epilepsili (TLE) 37 hastada (10'u KMZ'i monoterapi şeklinde 8'i politerapi şeklinde alan), 24 saatlik EKG kaydının ve Kalp Hızı Değişkenliğinin (KHD) spektral ölçümünün kullanılması ile interiktal KHD'nin sirkadiyan ritmini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, TLE'nin gece boyunca daha belirgin olan KHD'de azalma ile ilişkili olduğu ve KHD'nde belirlenen bu azalmanın herhangi bir antiepileptik ilaç tedavisi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

Antiepileptik ilaçların çeşitli çalışmalarda kardiovasküler regülasyonu değiştirdiği bildirilmiştir (14,16). Örneğin; fenitoinin antiaritmik özelliğinin olduğu bilinmektedir. Hayvanlarda fenitoin kardiyak sempatik sinirlerin hiperaktivitesini baskılar ve böylece serebrojenik kardiyak aritmileri ortadan kaldırır. Epilepsili hastalarda serebrojenik aritmeye karşı koruyucu olabilir (17). Buna karşılık fenitoinin intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmasının kardiyak depresyona yol açarak hipotansiyon ve atrioventriküler bloğa yol açabileceği de bilinen bir yan etkisidir.

Karbamazepin otonomik fonksiyonları değiştirebilir. OSS'ni periferik ya da santral düzeyde etkileyip etkilemediği açık olmamakla birlikte KBZ santral ve periferik sinirlerin iletim hızını yavaşlatır (76,77). Ayrıca hipotalamik-hipofizer düzeyde endokrin fonksiyonları değiştirebilir. Bu durum hipotalamik fonksiyonların santral regülasyonunu etkileyebileceğini gösterir (78,79). Ratların locus cereleusunda noradrenerjik nöronların ateşlenme oranını artırır (80). Köpeklerde KBZ, atrioventriküler iletim zamanını uzatır ve ventriküler ektopik aktiviteyi inhibe eder. Ayrıca KBZ OSS'deki sempatik tonusu artırabilir (75). Persson ve arkadaşları, yeni tanı almış, ilaç başlanmamış epilepsi hastalarında KBZ'nin hem parasempatik hem de sempatik fonksiyonları baskıladığını bildirmişlerdir (72). Bu çalışmada dinlenme sistolik kan basıncının KBZ kullanımı sonucu düşmesi sempatik yanıtın baskılandığını, ancak soğuk testi ile KH'de anlamlı bir artış ise sempatik yanıtı artırdığını ya da parasempatik yanıtı baskıladığını düşündürmüştür. İnsanlarda KBZ nadiren klinik olarak önemli kardiyak iletim bozukluklarına neden olur. Bu durum bradikardi ya da Stokes Adams atağıyla sonuçlanabilir (81)

Antiepileptik ilaçların OSS fonksiyonlarını bozmayıp tam tersine olumlu yönde katkılarının olduğunu bildiren yayınlarda mevcuttur. Örneğin; Lossius ve arkadaşları nöbeti olmayan ve monoterapi şeklinde ilaç kullanan epilepsi hastalarında AEİ'lerin yavaş kesilmesi sonucunda sempatik ve parasempatik fonksiyonlarda artma gözlendiğini belirtmişlerdir (84). Berilgen ve arkadaşları da antiepileptik tedaviyle nöbet kontrolü sonrasında parsiyel epilepsi hastalarında sempatik disfonksiyonun onarıldığını öne sürmüşlerdir (82). Yine Hallioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AEİ ile nöbet

kontrolünün, epilepsili hastalarda görülen kardiyak otonom fonksiyon bozukluklarını azalttığı belirtilmiştir (83).

Epilepsi tedavisinde kullanılan yerleşmiş antiepileptik ilaçlar dışında yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan biri olan levetirasetamın monoterapide kullanılmaya başlanmasından sonra otonom fonksiyonlar üzerindeki etkileri ile ilgili literatürde herhangi bir bilgiye rastlamadık. Bizde bu çalışmamızda, aralarında istatistiksel olarak yaş ve cinsiyet farkı bulunmayan, levetirasetam kullanan epilepsili hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna kardiovasküler testler uygulayarak levetirasetamın otonomik fonksiyon üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu testlerin otonomik fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde değeri kanıtlanmış olup kliniklerde yaygın olarak kullanılmaktadır (85,86).

Levetirasetam kullanan hastalarımızın KHD değerlerinin (RRIV: $1,51 \pm 0,50$, Valsalva testinde: $1,30 \pm 0,13$, Tilt testinde: $1,19 \pm 0,03$) kontrol grubu KHD değerlerine (RRIV: $1,54 \pm 0,50$, Valsalva testinde: $1,35 \pm 0,14$, Tilt testinde: $1,25 \pm 0,06$) göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı olmasada azalma olduğu gözlemlendi. Ayağa kalkmaya postürel kan basıncı değişikliğinin ölçümü (ortalama SKBF ve DKBF) sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi. Devinsky ve arkadaşları 1994 yılında monoterapi şeklinde KMZ kullanan 17 hastada normal ve derin solunumda kalp hızı değişimini, valsalva manevrasını ve izometrik egzersiz testini çalışmışlar ve izometrik egzersiz testinde, KBZ kullanan grup, kontrollerle karşılaştırıldığında kan basıncında daha az artış göstermiştir; bu durum sempatik yanıtta bir azalma olduğunu düşündürmüştür. RRIV yanıtının da KBZ alan grupta azaldığı gözlenmiştir; bu da parasempatik yanıtta bir azalma olduğunu düşündürmüştür (14). Bizim çalışmamızı benzer testler kullanarak yapılan bu çalışma ile karşılaştıracak olursak levetirasetamın KMZ'ne göre otonom fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin daha az olduğu gözlenmektedir.

Bizim sonuçlarımız, antiepileptik ilaç olarak levetirasetam monoterapisinin kalp hızı ve kan basıncı cevapları üzerinde etkisiz olduğunu göstermekle birlikte, bu ilacın kardiovasküler düzenleyici sistem üzerinde etkili olması ihtimalini tamamıyla

dışlayamaz. Çalışmamızı bu ilacı uzun süredir kullanan hastalar üzerinde yapmış olsaydık belkide sonuçlarımızda istatistiksel olarak fark izlenebilirdi. Ancak levitirasetam monoterapi olarak yeni kullanılmaya başlanmasından dolayı bu hastaları bulmak oldukça zor ve uzun zaman gerektiriyordu. Ayrıca değerlerdeki bu azalma ilaç etkisinden ziyade epilepsinin kendisinden de kaynaklanmış olabilirdi ancak kontrol grubu olarak ilaç kullanmayan epilepsili hastaları çalışmamıza dahil etmek (bu tür hastaların ya çok sık nöbet geçirmeleri nedeniyle etik olarak biran önce tedavinin başlanmasının gerekmesi yada çok nadir nöbet geçirmelerinden dolayı ilaç kullanan gruptan zaten farklı olacağı için) neredeyse imkansızdı.

Epileptik hastalardaki interiktal periyot boyunca gelişen otonom disfonksiyonlardan epileptojenik deşarjlar sorumlu tutulmuştur. Nöbetler tekrarlama eğilimi kazandıklarında uzun dönemde nörokardiyak sistemde daha fazla nöral anormallikleri indükleyebildikleri gösterilmiştir (66). Berilgen ve arkadaşları, Hallioğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda AEİ ile nöbet kontrolünün, epilepsili hastalarda görülen kardiyak otonom fonksiyon bozukluklarını azalttığı veya onardığı yönündeki bulguları da desteklemektedir.

Epilepsinin kendisinin ve AEİ'lerin kardiovasküler otonom düzenleme üzerine etkisi, ani ölüm riski altındaki epilepsi hastalarında OSS fonksiyonlarının değerlendirilmesini önemli hale getirmektedir. Sonuçta epilepsili hastalarda otonomik kardiovasküler disfonksiyon ve bununla ilişkili faktörleri araştırmak üzere, daha fazla hasta sayısı ile yapılmış ve daha homojen hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyacın olduğu da bilinmelidir.

6. KAYNAKLAR

1. Robert H.A. , Haslam M.D. Nonfebril seizures. *Pediatrics in review*.1997;18:39-49
2. Oğul E. Epilepsi. *Temel ve Klinik Nöroloji*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1996;171-92
3. Sander J.M., Hart Y.M (1999). What is epilepsy *Epilepsy: Questions and Answers*. England: Merit Publishing International, 13-14.
4. Yılmaz H., Mavioglu H., Tosun C., Okudur.: Epilepsi olgularımızın demografik ve klinik özellikleri: poliklinik tabanlı bir çalışma.*Düşünen Adam*,13(3):180-184,2000.
5. Baykan B., Gürses C., Gökyigit A.: *Nöroloji*. Ed: Öge E.A., Epilepsi, 2.Basım, s. 279-308, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2004.
6. Erdinç O., Yigit A., Yeni N.: Epilepsi. Ed: Özkara Ç., Ataklı D., 1. Basım, 5US Yayın, İstanbul, 2001.
7. Topalkara K., Akyüz A., Sümer H., Bekar D., Topaktas S., Dener S.: Sivas il merkezinde tabakalı örnekleme yöntemiyle gerçekleştirilen epilepsi prevalans çalışması. *Epilepsi*, 5(1):24-29,1999.
8. Ficker D.M., So E.L, Shen WK., Annegers J.F., O'Brien P.C., Cascino G.D., Belau P.G.:Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology*, 5:1270-1274,1998.
9. O'Donoghue M.F., Sander J.W.A.S.: The mortality associated with epilepsy, with particular reference to sudden unexpected death: a review. *Epilepsia*, 38(Suppl 11):1-66, 1997.
10. Annegers J.F., Coan S.P.: SUDEP: overview of definitions and review of incidence date. *Seizure*, 8:347-52,1999.
11. Wannamaker B.B.: Autonomic nervous system and epilepsy. *Epilepsia*, 26(Suppl 1):S 31-39, 1985.
12. Schraeder P., Lathers CM.: Paroxysmal autonomic dysfunction, epileptogenic activity and sudden death. *Epilepsy Res*, 3:55-62,1989.

13. Schwartz, P.J.: The autonomic nervous system and sudden cardiac death. *Eur Heart J.*, 19(Suppl F): F72-F80,1998.
14. Devinsky O., Perrine K., Theodore W.H.: Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 34:199-204,1994.
15. Herzberg L: Carbamazepine and bradycardia. *Lancet*, 20;1:1097-8,1987
16. Isojarvi JT, Ansakorpi H, Suominen K, Tolonen U, Repo M and Myllyla VV. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 420-6.
17. Lathers CM, Schraeder PL. Autonomic dysfunction in epilepsy: characterization of autonomic cardiac neural discharge associated with pentylentetrazol- induced epileptogenic activity. *Epilepsia* 1982; 23: 633-47.
18. Eskazan E., Özkara Ç., Özyurt E.: *Epilepsilerde tanı ve tedavi*. Ed: Eskazan E., 1. Basım, Güncel Tıp Yayınları, İstanbul, 1998.
19. Hosking G.P.: The specialist nurse role in the treatment of refractory epilepsy. *Seizure*, 13(5): 303-307, July 2004.
20. Goodwin M., Higgins S., Lanfear H.J., Lewis S., Winterbottom J.: The role of the clinical nurse specialist in epilepsy. A national survey. *Seizure*, 13:87-94, 2004.
21. Engel J Jr; ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001 ;42(6):796-803.
22. Erdinç Oğuz; Nöbetlerin semiyolojisi ve sınıflaması. *Epilepsi 5US* yayın 2001 Syf:17-18 .
23. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001 ;42(9):1212-8.
24. Brodie M.J., Shorvon S.D., Canger R., Halasz P., Johannessen S., Thompson P., Wieser H.G., Wolf P.: ILAE Commission report, Commission on European

- Affairs: Appropriate standards of epilepsy care across Europe. *Epilepsia*, 38 (11):1245-1250,1997
25. Bora İ. Epilepsi. Oğul E, (ed). Klinik nöroloji, I.Baskı. İstanbul:Nobel ve Güneş, 131-132, 2002.
 26. Dam M, Gram L. *Comprehensive Epileptology*. 1st ed. New York: Raven Press, 1990.
 27. Martin CH, The collective electrical behaviour of cortical neurons: The electroencephalogram and the mechanism of epilepsy. *Principles of Neural Science*. Amsterdam, Elsevier Science Publishing Co,777-79,1991.
 28. Berg T.A., Testa F.M., Levy S.R., Shinnar S.: The epidemiology of epilepsy. Past, present, and future. *Neurol Clin.*, 14(2):383-98,1996.
 29. Bradler W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Marsden CD.: *Neurology in Clinical Practice*. 3th edition, Vol. 1, s.1745-1779, Butterworth-Heinemann, Newton, 2002.
 30. Allan H.Ropper Robert H.Brown, Ed: Murat Emre, Adams and Victor's principles of neurology, 8.Basım, Öncü Basımevi, 2006, s.87-88,271-274
 31. Steinlein OK. New insights into the molecular mechanism underlying idiopathic generalized epilepsies. *Clinical genetics* ; 54(3): 169- 175, 1998.
 32. Hopkins A, Shorvon S. Definitions and epidemiology of epilepsy. In: *Epilepsy*. 2nd Ed. Hopkins A, Shorvon S, Cascino G. Chapman and Hall Medical, London, 1995, p: 1-11.
 33. Morrell MJ. Differential diagnosis of seizures. In: *Epilepsy I: Diagnosis and treatment*, Neurologic Clinics. Devinsky O. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1993, p: 737754.
 34. Steinlein OK. Idiopathic epilepsies with a monogenic mode of inheritance. *Epilepsia* ; 40 (supplement 3): S9- S11, 1999.
 35. Cole J.A. Is epilepsy a progressive disease? The neurobiological consequences of epilepsy. *Epilepsia*, 41 (Suppl. 2):S13-S22, 2000.
 36. Mirvis D.M.: Spatial variation of QT interval in normal persons and patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*, 3:625-631,1985.

37. Franz M.R.: Time for yet another QT correction algorithm? Bazzet and beyond. J Am Coll Cardiol., 23:1554-1556, 1994.
38. Massetani R., Strata G., Galli R., et al.: Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different roles of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. Epilepsia, 38:363-9,1997.
39. Lathers CM, Schraeder PL, Boggs JG. Sudden unexplained death and autonomic dysfunction. In: Engel J, Pedly TA (eds), Epilepsy. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 1943-55.
40. Codrea (Tigaran) SP, Pedersen SD, Baandrup U, Dam M and Charles AV. Sudden unexpected death in epilepsy. The American journal of forensic medicine and pathology 2005; 26: 99-105
41. Opeskin K, Berkovic SF. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. Seizure 2003; 12: 456-64.
42. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J. Neurology in clinical practice. The neurological disorders. The Epilepsies. Fourth Ed. Butterworth-Heinemann 2004; 1953-1992.
43. Gilroy J. Epilepsy in Basic Neurology. Third Edition, Mc Graw-Hill Companies, 2000; 85-121.
44. Öge E. ve ark. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Nöroloji Ders Kitabı, Ed: Öge E., 19.Baskı, Nobel Matbaacılık, 2004, S.279-285
45. Hopkins A, Shorvons S, Cascino G. The drug treatment of epilepsy. İn: Epilepsy. Hopkins A (Ed) Chapman & Hill Medical, London 1995: 171-213.
46. Theodore H.W., Porter R.J.: Epilepsi. Çevirenler: Ekmekçi H., Çalıyurt O., 3. Basım, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001.
47. Onat F, Eşkazan E. Antiepileptik ilaçlar. Epilepsi. Bora İ, Yeni S, Gürses C (Ed). İstanbul 2008; 603-604.

48. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Antiepileptik İlaçlar. Ankara: Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.: 2002; 1008- 1025.
49. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Myllylä VV and Isojärvi JIT. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 42-7.
50. Orrin Devisky. Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function. *Epilepsy Currents* 2004; 4: 43-6.
51. Snell SR. Clinical neuroanatomy Türkçe çeviri editörü: Mehmet Yıldırım Lippincott Williams 2000:342-380
52. Lindsay KW, Bone I, Callender R. Neurology and neurosurgery illustrated Çev Ed: M.Bozbuğa 2000:341-347.
53. Akyüz G, Türkdöğän D. Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. Akyüz (Editör). Elektrodiagnoz. Ankara. Öncü Basımevi 2003: 437-463
54. McLeod JG.: Evaluation of the autonomic system in: Aminoff MJ. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 3rd ed, Churchill Livingstone. New York, 1992:421-432.
55. Miller SD, Thompson HS : Edge Light pupil cycle time and optic nerve disease. *Ann Ophthalmol*, 1983; 15:714-21.
56. Tip-2 Diabetes Mellitus, Kardiyak Otonom Disfonksiyon ve Sessiz Miyokard İskemisi. H.Asuman KAFTAN, Osman KAFTAN, İrfan SABAH. *TKlinJ.Cardiol* 1999,12:80-84
57. Ertekin C. Santral ve periferik EMG. 1. Baskı, İzmir: Meta Basım Matbaacılık, 2006: 883-911.
58. Miceli G, Tassorelli C., Magri M., Sandrini G., Cavallini A., Nappi G.: vegetative imbalance in migraine. A dynamic TV pupulometric evaluation. *Funct. Neuroi.*, 1989;(4):105-111.

59. Landsberg L, Young JB.: Physiology and pharmacology of autonomic nervous system. In Harrison's Principles of Internal Medicine. 13rd ed, Mc Graw-Hill, New York, 1994;412-26.
60. Venrotti A, Chiarelli F., Mangese G.: Autonomic dysfunction in newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus children. *Pediatr Neurol*, 1996; (14):49-52.
61. Stalberg, E. And Nogue M.A.: Automatic Analysis of Heart Rate Variations 1 8. 2. *Muscle and Nerve*, 1989;(12) 993-1000a 1001-1008.
62. Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord*. 2001; 3: 103-16. Review.
63. Blumhardt LD, Smith PE, Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. *Lancet*. 1986; 1: 1051-6.
64. Freeman R, Schachter SC. Autonomic epilepsy. *Semin Neurol*. 1995; 15: 158-66. Review.
65. Toichi M, Murai T, Sengoku A, Miyoshi K. Interictal change in cardiac autonomic function associated with EEG abnormalities and clinical symptoms: a longitudinal study following acute deterioration in two patients with temporal lobe epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998; 52: 499-505.
66. Naritoku DK, Casebeer DJ, Darbin O. Effects of seizure repetition on postictal and interictal neurocardiac regulation in the rat. *Epilepsia*. 2003; 44: 912-6.
67. Delamont RS, Julu PO, Jamal GA. Changes in a measure of cardiac vagal activity before and after epileptic seizures. *Epilepsy Res* 1999; 35: 87-94.
68. Saleh Y, Kirehner A, Pauli E, Hilz MJ, Neundorfer B, Stefan H. Temporal lobe epilepsy: effect of focus side on the autonomic regulation of the heart rate. *Nervenarzt* 2000; 71: 477-480.

69. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Huikuri HV, Tolonen U, Myllyla VV, Isojarvi JI. Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 26-30.
70. Faustmann PM, Ganz RE. Central cardio-autonomic disorganization in interictal states of epilepsy detected by phase space analysis. *Int J Neurosci*. 1994; 78: 43-7.
71. Frysinger RC, Engel J, Harper RM. Interictal heart rate patterns in partial seizure disorders. *Neurology*. 1993; 43: 2136-9.
72. Persson H, Ericson M, Tomson T. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Research* 2003; 57: 69-75.
73. Tomson T, Ericson M, Ihrman C and Lindblad LE. Heart rate variability in with epilepsy. *Epilepsy Research* 1998; 30: 77-83.
74. Ronkainen E, Ansakorpi H, Huikuri HV, Myllyla VV, Isojarvi JI and Korpelainen JT. Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1382-86.
75. Druschky A, Hilz MJ, Hopp P, et al. interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by (123)I metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain* 2001; 124: 2345-6
76. Tracis S, Monaco F, Sechi GP; Moglia A, Mutani R. Long -term therapy with carbamazepine effect on nerve conduction velocity. *Eur Neurol* 1983; 22: 410-6
77. Mervaala E, Keranen T, Tiihonen P, Riekkinen P. The effects of carbamazepine and sodium valproate on SEPs and BAEPs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;68: 475-8
78. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllyla VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1992; 49: 133-5

79. Isojarvi JI, Myllyla VV, Pakarinen AJ. Effect of carbamazepine on pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and metoclopramide in epileptic patients. *Epilepsia* 1989; 30: 50-6
80. Olpe HR, Jones RS. The action of anticonvulsant drugs on the firing of locus coeruleus neurons: selective, activating effect of carbamazepine. *Eur J Pharmacol* 1983; 15: 107-10.
81. Boesen F, Andersen EB, Jensen EK and Ladefoged SD. Cardiac conduction disturbances during carbamazepine therapy. *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 49-52.
82. Berilgen MS, Sari T, Bulut S and Mungen B. Effect of epilepsy on autonomic nervous system and respiratory function tests. *Epilepsy & Behavior* 2004;5:513-16.
83. Hallioğlu O, Okuyaz C, Mert E, Makharoblidze K. Effects of antiepileptic drug therapy on heart rate variability in children with epilepsy. *Epilepsy Research* 2008, 79, 49-54
84. M.I.Lossius, J.E.Erikssen, P. Mowinckel, P. Gulbrandsen and Gjerstad: Changes in autonomic cardiac control in patients with epilepsy after discontinuation of antiepileptic drugs: a randomized controlled withdrawal study. *European Journal of Neurology* 2007, 14; 1022-1028
85. Liveson, J.I. and Ma, D.M. *Laboratory Reference for Clinical Neurophysiology*. Philadelphia, Davis 1993: pp. 401--404.
86. Lathers, C.M. and Schraeder, P.L. Review of Autonomic dysfunction, cardiac arrhythmias, and epileptogenic activity. *Journal of Clinical Pharmacology* 1987; 27: 346-356.